

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ И ЭНДОМЕТРИЯ: ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКЦИИ****Ю.А. Лызикова, Е.И. Рублевская, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина**

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Реферат**

*Аннотация.* Цель исследования: определить микробиологический состав флоры половых путей и эндометрия женщин репродуктивного возраста и определить его значение в развитии патологии репродуктивной системы. *Материалы и методы.* Всего обследовано 40 пациенток репродуктивного возраста. Основную группу составили 12 пациенток с патологией репродуктивной функции, контрольную группу – 28 практически здоровых женщин. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось  $p < 0,05$  (5%).

*Результаты.* Среди пациенток с патологией репродуктивной функции у половины выявлена аэробная инфекция половых органов ( $p=0,04$ ), при этом в эндометрии ДНК микроорганизмов выявлена у 33% пациенток (0,02). У четверти пациенток основной группы в эндометрии выявлено сочетание ДНК *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* ( $p=0,03$ ), которым принадлежит ведущая роль в развитии инфекционных осложнений перинатального периода.

Инфекции, передаваемые половым путем, в основной группе диагностированы в 9,3 раза чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,03$ ). ДНК *Chlamydia trachomatis* выявлена только среди пациенток основной группы ( $p = 0,1$ ). Бактериальный вагиноз диагностирован у 50,00% пациенток основной группы и у 7,14% пациенток контрольной группы ( $p=0,006$ ).

**Ключевые слова:** бесплодие, невынашивание, замершая беременность, хронический эндометрит, бактериальный вагиноз.

**ВВЕДЕНИЕ**

Снижение женской фертильности имеет множество причин, среди которых на долю маточного фактора в изолированном или сочетанном варианте приходится от 12 до 62% [1,2]. Известно, что частота встречаемости патологических изменений эндометрия при бесплодии достигает 88%, при неэффективных попытках ЭКО – 77,5% [3]. Наличие внутриматочной патологии является независимым фактором риска бесплодия, увеличивающим его вероятность в четыре раза [4]. Эти данные подтверждают данные о ключевой роли эндометрия в имплантации и плацентации.

Поражение эндометрия сопровождается стертой клинической картиной, что представляет сложности в диагностике. Литературные данные о диагностике хронического эндометрита противоречивы, не смотря на использование гистероскопии, гистологического исследования эндометрия, хронический эндометрит остается трудно выявляемым заболеванием [5, 6].

Несмотря на интерес к проблеме, остается неясной частота хронического эндометрита: по данным зарубежных исследователей заболевание выявляется у 0,2 - 75% пациенток репродуктивного возраста, дан-

ные о распространенности хронического инфекционного процесса в эндометрии в Республике Беларусь отсутствуют [7, 8].

Таким образом, актуальным является вопрос исследования микробиологического состояния эндометрия у женщин с патологией репродуктивной системы.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Определить микробиологический состав флоры половых путей и эндометрия женщин репродуктивного возраста и его значение в развитии патологии репродуктивной системы.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для проведения исследования обследованы пациентки репродуктивного возраста с патологией репродуктивной функции: невынашиванием беременности, бесплодием, замершей беременностью. Контрольную группу составили женщины репродуктивного возраста без патологии репродуктивной системы: пациентки, обратившиеся с целью установки внутриматочного контрацептивного средства или для прегравидарной подготовки.

Биопсию эндометрия у пациенток производили на 5-7 день менструального цикла с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi (Симург, Беларусь).

Молекулярно-генетический анализ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выделения ДНК, проведения ПЦР использовали наборы торговой марки «АмплиСенс» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 «CorbettResearch» Австралия. Использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ», «АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз», «АмплиПрайм Флороценоз-Аэробы», «АмплиСенс CMV», «АмплиСенс HSV I, II-FL», «АмплиСенс Chlamydia trachomatis», «АмплиСенс Mycoplasma genitalium», «АмплиСенс Trichomonas vaginalis», «АмплиСенс Neisseria gonorrhoeae».

Диагностика бактериального вагиноза проводилась на основе оценки соотношений концентраций ДНК наиболее значимых маркеров бактериального вагиноза с лактобациллярной массой относительно общей бактериальной массы.

В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижний (0,25) и верхней квартили. Результаты представлены в виде (0,25-0,75). Анализ данных проводился с помощью прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использовали Манна-Уитни U-тест. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовали непараметрический критерий Фишера. Оценку статистической значимости показателей считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные пациентки разделены на две группы – в основную группу вошли 12 (30,00 ± 7,25 %) пациенток с нарушением репродуктивной функции, 28 (70,00 ± 7,25 %) пациенток группы сравнения.

Среди пациенток основной группы у 5 (41,6 ± 14,86 %) была замершая беременность, у 3 (25,00 ± 13,06 %) бесплодие, у 1 (8,30 ± 8,30 %) – самопроизвольный выкидыш и замершая беременность, у 1 (8,30 ± 8,30 %) – самопроизвольный выкидыш, у 1 (8,30 ± 8,30 %) – замершая беременность и вторичное бесплодие, у 1 (8,30 ± 8,30 %) пациентки – аномальное маточное кровотечение.

В группе сравнения 9 (32,14 ± 8,83 %) пациенток выполнили репродуктивную функцию и обратились для установки внутриматочного контрацептивного средства, 19 (67,86 ± 8,83 %) проходили обследование с целью прегравидарной подготовки.

Возраст пациенток основной группы составил 30 (28; 30,5), контрольной – 29 (25,5; 32) ( $p = 0,6$ ). Таким образом, группы сопоставимы по возрасту.

При изучении особенностей соматического анамнеза было выявлено, что среди пациенток с нарушением репродуктивной функции отмечается достоверно частое увеличение частых обострений простудных заболеваний ( $n = 9$ , 75,0 ± 8,3 %, OR = 100,42, 95 % CI 4,68-2152,  $p = 0,003$ ). Хронический пиелонефрит в анамнезе был у 1 (8,3 ± 8,3 %) пациентки основной группы (OR = 7,43, 95 % CI 0,28-196,  $p = 0,229$ ), у 1 (3,57 ± 3,57 %) пациентки контрольной группы была язвенная болезнь 12-перстной кишки (OR = 1,36, 95 % CI 0,05 - 35,87,  $p = 0,85$ ).

Таким образом, статистически значимыми клиническими факторами в развитии нарушений репродуктивной функции являются частые простудные заболевания.

Среди гинекологических заболеваний в контрольной группе отмечено достоверное увеличение патологии шейки матки ( $n = 12$  (42,86 ± 9,52 %), OR 6,37 95 % CI 1,23-33,03,  $p = 0,03$ ). Среди пациенток контрольной группы у 1 (3,57 ± 3,51 %) диагностирована CIN III, у 11 (39,29 ± 9,23 %) – псевдоэрозия шейки матки. В основной группе псевдоэрозия шейки матки диагностирована у 2 (16,67 ± 11,24 %) пациенток. Хронический сальпингоофорит встречался у 2 (16,67 ± 16,67 %) пациенток основной группы и у 1 (3,57 ± 3,51 %) – контрольной (OR = 5,4, 95 % CI 0,43-66,29,  $p = 0,18$ ).

ДНК Herpes simplex 1,2 типов не обнаружены ни в цервикальном канале, ни в полости матки пациенток как основной, так и контрольной групп.

Цитомегаловирусная инфекция диагностирована в цервикальном канале у 2 (16,67 ± 11,24 %) пациенток основной группы, и у 2 (7,14 ± 4,96 %) контрольной ( $p = 0,53$ ). В эндометрии ДНК цитомегаловируса выявлена у 1 (8,3 ± 8,3 %) пациентки основной группы и у 3 (10,71 ± 5,95 %) пациенток контрольной группы ( $p = 1,0$ ). У одной пациентки основной группы выявлена ДНК цитомегаловируса и в цервикальном канале, и в эндометрии.

Методом ПЦР ДНК аэробных микроорганизмов выявлена у 6 (50,00 ± 15,80 %) пациенток основной группы и у 5 (17,86 ± 7,37 %) контрольной группы (OR = 4,6, 95 % CI 1,03-20,38,  $p = 0,04$ ). В цервикальном канале ДНК аэробных микроорганизмов выявлена у 2 (16,67 ± 6,73 %) пациенток основной группы и у 4 (14,29 ± 6,73 %) пациенток контрольной группы (Таблица 1).

Таблица 1. Обнаружение ДНК аэробных микроорганизмов в цервикальном канале

ДНК	Основная группа (n=12)	Контрольная группа (n=28)	P
Streptococcus spp.	0	4(14,29±6,73%)	0,29
Streptococcus spp.* Enterobacteriaceae spp.	2(16,67±11,24%)	0	0,08

Таблица 2. Обнаружение ДНК аэробных микроорганизмов в эндометрии

ДНК	Основная группа (n=12)	Контрольная группа (n=28)	P
Streptococcus spp.	0	1(3,57±3,57%)	1,0
Streptococcus spp.+	1(8,33±8,33%)	0	1,0
Enterobacteriaceae spp.			
Streptococcus spp.+	3(25,00±13,06%)	0	0,04
Staphylococcus spp.			

В эндометрии ДНК аэробных микроорганизмов выявлено у 4 (33,3 ± 14,4 %) пациенток основной группы и у 1 (3,5 ± 3,5 %) пациентки контрольной группы (OR=13,5, 95 % CI 1,31-138, p=0,03) (Таблица 2). У 25 % пациенток основной группы в эндометрии выявлено сочетание ДНК Streptococcus spp. и Staphylococcus spp (OR=23,47, 95 % CI 1,09-500, p=0,04).

В обеих группах ДНК Neisseria gonorrhoeae и Trichomonas vaginalis не было выявлено ни в цервикальном канале, ни в эндометрии.

Инфекции, передаваемые половым путем, выявлены у 4 (33,33±14,21%) пациенток основной группы и у 1 (3,57±3,57%) пациентки контрольной группы (OR=13,50, 95% CI 1,31-138,62, p = 0,028.)

У 2 (16,67 ± 11,24 %) пациенток основной группы выявлена ДНК Chlamydia trachomatis, у 2 (16,67 ± 11,24 %) – Mycoplasma genitalium. Среди пациенток основной группы у 3 (25,00 ± 13,06 %) возбудитель обнаружен и в эндометрии, и в цервикальном канале. Только в цервикальном канале ДНК Mycoplasma genitalium выявлена у 1(8,33 ± 8,33 %) пациентки основной группы и у 1(3,57 ± 3,57 %) контрольной.

Бактериальный вагиноз диагностирован у 6 (50,00 ± 15,08 %) пациенток основной группы и у 2 (7,14 ± 4,96 %) пациенток контрольной группы (OR=13,0, 95 % CI 2,08-81,04, p=0,006). Промежуточный тип микрофлоры выявлен у 3(25,00 ± 13,06 %) пациенток основной группы и у 4 (14,29 ± 6,70 %) пациенток контрольной группы (p=0,4).

## ВЫВОДЫ

1. У половины пациенток с патологией репродуктивной системы выявлена аэробная инфекция половых органов (p=0,04), при этом в эндометрии ДНК микроорганизмов выявлена у 33 % пациенток (0,02).

2. У четверти пациенток основной группы в эндометрии выявлено сочетание ДНК Streptococcus spp. и Staphylococcus spp (p=0,03), которым принадлежит ведущая роль в развитии инфекционных осложнений перинатального и послеродового периодов.

3. Инфекции, передаваемые половым путем, в основной группе диагностированы в 9,3 раза чаще, чем в контрольной группе (p= 0,03). ДНК Chlamydia trachomatis выявлена только среди пациенток основной группы (p = 0,1).

4. Бактериальный вагиноз диагностирован у 50,00% пациенток основной группы и 7,14% пациенток контрольной группы (p=0,006).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология репродуктивной системы у обследованных пациенток развилась на фоне нарушения биоценоза влагалища, что способствовало развитию инфекционного процесса в эндометрии. Микробиоценоз эндометрия у пациенток с нарушением репродуктивной функции представлен микроорганизмами, которым принадлежит ведущая роль в развитии осложнений перинатального и послеродового периодов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гомболевская, Н.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, №1. – С. 42–46.
2. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E.B.Jonson-Macananny [et al.]//Fertile&Sterile. – 2010. – №93. – P.437–441.
3. Lebovitz, O. Treating patients with «thin» endometrium an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // Gynecologic Endocrinology. – 2014. – Vol. 30, №6. – P.409–414.
4. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis / E. Cicinelli [et al.] // Human Reproduction. – 2005. – Vol.20, No.5. – P.1386–1389.
5. Li, T. Recurrent miscarriage: etiology, management and prognosis / T.Li [et al.] // Human Reproduction Update. – 2002. – №8(5). P-463-481.
6. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J.C. Kasius [et al.] // Human Reproduction. – 2012. – Vol.27, 1№ – P. 153–158.
7. Li, T.C. Endometrial factors in recurrent miscarriage / T.C. Li, E.M. Tuckerman, S.M. Laird // Human Reproduction Update. – 2002. – №1. – P.43–52.
8. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage / S. Shimada [et al.] // Human Reproduction. – 2004. – Vol.19, №4. – P.1018-1024.

## MICROBIAL FLORA OF GENITAL TRACT AND ENDOMETRIUM: ROLE IN THE DEVELOPMENT OF REPRODUCTIVE SYSTEM PATHOLOGY

Yu. A. Lyzikova, E. I. Rublevskaya, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina

Educational Institution "Gomel State Medical University"

### Abstract

*Objective:* Definition of the microbial flora of genital tract and endometrium of women of reproductive age and detection of its role in the development of reproductive system pathology.

*Materials and methods.* We examined 40 patients of reproductive age. The study group consisted of 12 patients with pathology of reproductive function, the control group – of 28 healthy women.

Statistical analysis was performed with the use of software product «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001). In all cases the critical level of significance was taken  $p < 0,05$  (5 %).

*Results:* Among the patients with pathology of reproductive function in half was revealed aerobic bacteria ( $p = 0,04$ ), DNA of microorganisms in endometrium was detected in 33 % of patients (0,02). Combination of Streptococcus spp. and Staphylococcus spp. was found in endometrium of the quarter patients of the study group ( $p = 0,03$ ). These microorganisms have a leading role in the development of complications in the perinatal and postpartum periods.

Sexually transmitted infections were diagnosed 9,3 times more often in the study group ( $p = 0,03$ ). Chlamydia trachomatis DNA was detected only among the patients of the main group ( $p = 0,1$ ).

Bacterial vaginosis was diagnosed in 50,00 % patients of the study group and in 7,14 % patients in the control group ( $p = 0,006$ ).

**Key words:** infertility, miscarriage, missed abortion, chronic endometritis, bacterial vaginosis.